EK

YAŞAMIN KİMYASI

Bu bölüm ilgilenen okurlar için yaşamın temelini oluşturan biyokimyasal ilkelere genel bir bakış sunmaktadır. Kitaptaki iddiaları izleyebilmek için bu bölümü okumanız şart değildir, ancak geniş bir çerçeveden bilgi vermektedir. Burada hücreleri ve önemli biyomolekül sınıflarını – proteinler ve nükleik asitler ile kısaca lipit ve karbonhidratları – ele alacağım. Daha sonra genetik bilginin nasıl ifade edilip çoğaltıldığı sorusuna odaklanacağım. Tabii ki kısıtlı olmasından dolayı bilgiler eksik olacaktır. Bu yüzden yaşamın mekanizmasına gerçekten ilgi duyanları kütüphaneden bir biyokimya kitabı alıp okumaları konusunda uyarıyorum. Büyüleyici bir Liliput dünyası bizleri bekliyor.

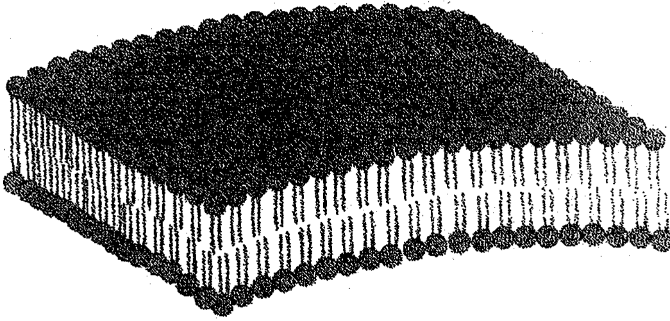
HÜCRELER VE ZARLAR

İnsan bedeni trilyonlarca hücreden oluşmaktadır. Diğer büyük hayvanlar ve bitkiler de çok büyük miktarlarda hücre yığınıdır. Organizmanın boyutu azaldıkça hücre sayısı da azalmaktadır. Örneğin küçük C. elegans solucanı sadece bin civarında hücreden oluşmaktadır. Skalayı küçülttükçe en sonunda maya ve bakteri gibi tek hücreli filumlara ulaşırız. Daha aşağı seviyelerde bağımsız bir canlıya rastlamak mümkün değildir.

Hücrenin yapısı incelenirse, neden yaşamın temel birimi olduğu anlaşılacaktır. Hücrenin belirleyici özelliği zarıdır ve bu kimyasal yapı, hücrenin içi ile dışını birbirinden ayırır. Bir zarın sağladığı koruma sayesinde hücre dışarıda hâkim olan şartlardan bağımsız olarak içeride kendi koşullarını sürdürebilir. Örneğin, hücreler enerji üretimi için kullanabilecekleri besinleri yoğun bir biçimde tutabilirken, yeni üretilmiş materyallerin dışarı kaçmasını engelleyebilirler. Zar olmasaydı, yaşamı sürdürmek için gerekli olan metabolik tepkimeler israfla sonuçlanacaktı.

Hücre zarları amfifilik moleküllerden oluşmaktadır ve ev temizliğinde kullanılan sabun ve deterjanları andırırlar. Amfifilik kelimesi Yunanca olup "ikisini de seven" anlamına gelir. Yani bu moleküller yağ ve su olmak üzere iki ortamı da severler. Moleküllerin şekli, yuvarlak kısımdan çıkan iki çubuk sebebiyle lolipopa oldukça benzemektedir. Çubuklar genelde hidrokarbon (karbon ve hidrojen atomları) içermektedir ve gazolin gibi diğer hidrokarbonlara benzer şekilde suda iyi çözünmezler. Molekülün yağı seven kısmı burasıdır. Moleküllerin böyle bölgeleri Yunanca "sudan korkan" anlamına gelen hidrofobik olarak adlandırılır. Lolipop molekülün top kısmı ise tam aksine sofra tuzu ve şeker gibi genellikle suda olmaktan hoşlanan bir kimyasal gruptur. Bu tür bölgeler hidrofilik ("suyu seven") olarak adlandırılır. Zar moleküllerinin iki zıt tarafı kimyasal olarak birbirine bağlanmıştır ve farklı özelliklerine rağmen, tıpkı siyam ikizleri gibi beraber hareket etmelidirler. Ancak bir tarafı suda diğer tarafı da yağda olmak isteyen bir molekül nerede durmaktadır?

Amfifilik moleküller bu sorunu diğer amfifilik moleküller ile iş birliği yaparak çözerler. Çok büyük sayılarda amfifilikler biraraya geldiği zaman, hidrofobik kuyruklar suyu dışarıda tutmak için birbirine sokulurken, hidrofilik, baş kısmı ise suya temas eder. Suyu seven grup suyla temas ederken kuyrukların sudan korunmasının etkili bir yolu, lipit bilayer (Şekil A-1) adı verilen iki katlı bir yapı oluşturmaktır. Eğer bu iki tabaka düz olursa, kenardaki hidrokarbonlar yine de suyun etkilerine maruz kalacaktır. Bu yüzden sabun köpüğü gibi kapalı bir şekil oluştururlar.



Şekil A-1: Bir lipit çift katman kesiti

Zarın çift katlı yapısının ortası yağlı olduğu için, sulu bir ortamı tercih eden pek çok molekül (tuzlar ve şekerler gibi) zardan geçemez. Bu yüzden dış çevreden farklı olabilen, iç kısmının etrafı çevrilmiş bir yapıya ihtiyacımız vardır ki, bu da bir hücre oluşturmada ilk adımdır.

Canlı dünyası temelden farklı olan iki tür hücre içermektedir: hücre çekirdeğini örten ve hücre zarından farklı olan ikinci bir zara sahip olan hücreler, yani ökaryotlar ve bu özelliği göstermeyen Prokaryotlar.[191] Prokaryot organizmalar daima tek hücrelidir ve pek çok açıdan ökaryotlardan çok daha basittirler.

Prokaryot fotoğraflarında zarın yanında göze çarpan sadece birkaç özellik vardır.[192] Bunlardan birisi içinde büyük miktarda DNA'nın hücre sitoplâzmasının (çözünebilir hücre içeriği) ortasında rahatça durduğu nükleoittir. Prokaryotlarda hücre zarının yanında hücreyi çeviren ve hücre duvarı adı verilen bir yapı daha vardır. Zardan farklı olarak bu hücre duvarı polisakkaritten yapılmış olup serttir ve besinler ile küçük moleküller kolayca geçebilir. Bu yapı, hücrenin basınç altında parçalanmasını engeller. Pek çok Prokaryot hücrede zardan dışarıya çıkan yapılar mevcuttur. Saç benzeri pili yapısının

---

191 Prokaryotlar iki kategoriye ayrılabilir: arkbakteriler ve öbakteriler. Ancak hücrelerin iç mimarisini açıklama açısından bu durumun bir önemi yoktur.

192 Hücreler çok küçük olduğundan onları görmek için güçlü mikroskoplara ihtiyaç vardır. En detaylı resimler aydınlatma için ışık yerine elektron kullanan elektron mikroskobuyla elde edilir.

işlevi büyük oranda meçhuldür. Kamçı bakterinin hareketini sağlar. Flagella denilen kamçı çeşidi ise, pervane gibi dönerek Prokaryot hücreyi hareket ettirir.

Diğer hücre kategorisi ökaryotlardır. Bütün çok hücrelilerde bulundukları gibi maya gibi bazı tek hücrelilerde de bulunur. Ökaryot hücreler, hücre sitoplâzmasından kendi zarlarıyla ayrılmış bir dizi hücre içi boşluklar içerirler. Bir hayvanın vücudunda bulunan organları andırdıkları için organel olarak adlandırılırlar. Organeller ökaryot hücrenin, özel bölmelerde özel işlevleri yerine getirmesini sağlar.

İlk özel organel, hücrenin DNA'sını içeren çekirdektir. Çekirdeğin etrafındaki zar oldukça özel bir yapıdır ve üzerinde çekirdek gözeneği adı verilen sekizgen delikler bulunmaktadır. Gözenekler pasif delikler değil, aktif nöbetçilerdir. RNA gibi büyük moleküller doğru "şifre"ye sahip değilse geçemez. Böylece hücrenin dışındaki sitoplazmaya ait moleküller içeriye geçemez. Tersi de doğrudur.

Sitoplazmadan başka bir dizi organel de bulunmaktadır. Mitokondriler, hücrenin enerji santralleridir. Besin moleküllerini hücrenin doğrudan kullanabileceği kimyasal enerjiye çeviren tepkimeleri gerçekleştirmektedirler. Mitokondrinin iki zarı vardır. Besinlerin kontrollü bir şekilde yakılması, iç zarın içindeki bölge ile iki zar arasındaki bölge arasında asitlik farklılığına neden olur. İki bölme arasındaki kontrollü asit akışı ile enerji üretilir. Bu, barajdaki su akışının elektik enerjisi üretmesine benzemektedir.

Lizozomlar tek bir zarla çevrili küçük organeller olup molekülleri indirgeyerek kullanım ömürlerini uzatan enzim kaplarıdır. Lizozomda indirgenilmesi istenen moleküller küçük, kaplı keseciklerle (Bkz. 5. Bölüm) taşınırlar. Lizozomun içindeki asitlik sitoplâzmaya göre 100 ila bin kat daha fazladır. Yüksek asit oranı katlanmış moleküllerin açılmasına ve dolayısıyla indirgeyici enzimlerin daha kolay tepkime gerçekleştirmesine neden olur.

Endoplazmik retikulum büyük, yassı ve kıvrımlı bir zar sistemidir ve iki farklı bileşenden oluşur: granüllü ER ve granülsüz ER. Granüllü ER'nin pürüzlü bir görünüme sahip olmasının nedeni, üzerine tutunmuş ribozomlardır. Ribozomlar protein sentezleyen hücre makineleridir. Granülsüz ER yağ sentezler. Golgi cisimciği (adını ilk

keşfeden Camillo Golgi'den almıştır), ER'de yapılan pek çok proteinin modifikasyon için gittiği bir yassı zar yığınıdır.

Bir hücre, küreden tamamen farklı şekiller alabilir (örneğin bir sperm hücresi) ya da ortamdaki değişikliklere yanıt olarak kendi şeklini değiştirebilir. Hücrenin şeklini destekleyen yapıya sitoskeleton adı verilir. Adından da anlaşılacağı gibi bu yapı iskelet vazifesi görür. Sitoskeleton üç önemli yapısal maddeden oluşur: mikrotüpler, mikrofilamentler ve aracı filamentler. Mikrotüplerin bir dizi işlevi vardır. Bunlardan birisi de mitoz bölünme iplikçiklerinin teşekkülüdür. Bu aygıt hücre bölünmesi sırasında her bir kromozomun birer kopyasını bölünme sonucu oluşan hücrelere aktarır. Mikrotüpler ayrıca hücreyi bulunduğu ortamda kürek gibi hareket ettiren Sillerin omurgasıdır. Son olarak mikrotüpler, hücrenin uzak noktalarına kargo taşınması için "demiryolu rayı" vazifesi görürler. Mikrotüplerden daha ince olan mikrofilamentler ise, kaslar için de oldukça önemli bir madde olan protein aktinden yapılmıştır. Mikrofilamentler birbirine tutunur ve kasılmak için kayarlar. Bu da doğru yerlerde zarı katlayarak hücreye şekil verir. Aracı filamentler kalınlık açısından mikrotüpler ile mikrofilamentler arasındadır. Çelik putreller gibi yapısal destek sağlarlar. Aracı filamentler sitoskeletonun en farklı yapısıdır.

Neredeyse bütün ökaryot hücrelerinde yukarıdaki organeller bulunmaktadır. Bununla birlikte bitki hücrelerinde ek olarak başka organeller de mevcuttur. Kloroplast fotosentezin gerçekleştiği yerdir. Kloroplastlar enerji üretme sorumluluklarından dolayı pek çok açıdan mitokondrilere benzerler. Kloroplastlar, ışığı yakalayan anten vazifesi gören Klorofil pigmenti içerir. Işığın enerjisi aşırı derecede karmaşık moleküler makineye aktarılır. Bu makine Kloroplastın zarları arasında asitlik farklılığı oluşturur. Bitki hücrelerinde ayrıca vakuol denilen büyük ve zarla çevrili bir boşluk bulunur. Vakuol atıklar, besinler ve pigmentler için bir depodur ve ayrıca yapısal bir rol de oynamaktadır. Bazı bitki hücrelerinde vakuolun kapladığı hacim, hücrenin yüzde 90'ıdır ve yüksek bir ozmos basıncı altındadır. Güçlü bir hücre duvarına uygulanan basınç, hücreyi sertleştirir.

PROTEİN YAPISI

Yukarıda ele alınan hücre ve organeller günlük standartlara göre çok minik olmalarına rağmen kendilerini oluşturan yapı maddeleri ile kıyaslandığında oldukça büyüktürler. Hücre ve hücre içi yapıları oluşturan yapı maddeleri, nihayetinde biraraya gelerek molekülleri teşkil eden atomlardır. İki atom elektron paylaşarak bir bağ oluşturursa buna kovalent bağ adı verilir. Negatif yüklü elektronları paylaşan atomlar çekirdeklerine daha etkin bir şekilde bağlanırlar. Bir molekül, iki ya da daha fazla atomun kovalent bağ yapmasıyla oluşur.

Biyolojik moleküllerde bulunan atom çeşitleri şaşırtıcı derecede azdır. Neredeyse tüm biyomoleküller karbon (C), oksijen (O), azot (N), hidrojen (H), fosfor (P) ve kükürtten (S) oluşur. Bazı başka elementler de (klor, sodyum, kalsiyum, potasyum, magnezyum) biyolojik sistemlerde iyon halinde bulunur. (Suda az ya da çok bağımsız olarak bulunan elektrik yüklü partiküllere iyon denir.)

C, H, O, N, P ve S atomları birbiriyle bağ yapabilir. Karbon bir seferde dört farklı atomla bağ yapabilir ve biyolojik fosfor da (neredeyse her zaman dört oksijen) dörde kadar atomla bağ yapabilir. Azot üç (özel durumlarda dört), oksijen ve kükürt ise iki bağ yapabilir. Hidrojen ise sadece bir atomla tek bir bağ yapabilir. Karbon uzun zincirler oluşturacak şekilde, diğer karbon atomlarıyla bağ yapabilme özelliği ile elementler arasında benzersizdir. Bir zincirin ortasındaki karbon birisi sağdaki, diğeri de soldaki karbon atomu ile olmak üzere- sadece iki bağ yaptığından iki bağ daha yapabilir. Bunlardan birisiyle örneğin, bir azot atomunu bağlayabilir ve diğeriyle de başka bir karbon zincirine bağlanabilir.

Karbon ve diğer biyolojik elementler ile yapılabilecek molekül sayısı gerçekte çok büyüktür. Ancak biyolojik sistemler tamamıyla farklı çok sayıda molekül kullanmaz. Bunun yerine sınırlı sayıda moleküller yapılır ve bu sınırlı kümeden alınan moleküller çeşitli düzenlemelerle birbirine eklenerek yaşamın büyük, "makro" molekülleri – protein, nükleik asit ve polisakkaritler gibi – oluşturulur. Bu, yirmi altı harften ibaret bir alfabe ile çok sayıda kelime ve cümle oluşturmaya benzetilebilir.

Proteinlerin yapı taşlarına amino asit adı verilir. Yirmi farklı amino asit ortak bir yapıya sahip olan bütün proteinleri oluşturur. Molekülün sol tarafında amin adı verilen ve azot içeren bir grup vardır. Sağ tarafta ise amine merkezdeki bir karbon atomu ile bağlanan bir karboksilik bir asit grubu bulunmaktadır ki, amino asit adlandırması bundan dolayıdır. Merkezdeki karbona hidrojen atomunun yanı sıra bağ yapmış ve yan zincir adı verilen başka bir grup daha vardır (Şekil A-2). Yan zincir amino asit türüne göre değişiklik göstermektedir. Aminoasidin özelliğini belirleyen de bu yan zincirdir.

NH_3^+
CH_2
CH_2
CH_2 OH
CH_3 CH_2 CH_2 CH_2
$NH_3^+-CH-CO_2^-$ $NH_3^+-CH-CO_2^-$ $NH_3^+-CH-CO_2^-$ $NH_3^+-CH-CO_2^-$

alanine lysine serine phenlyalanine

NH_3^+
CH_2
CH_2
CH_2 OH
CH_3 O CH_2 O CH_2 O CH_2
$NH_3^+-CH-C-NH-CH-C-NH-CH-C-NH-CH-CO_2^-$

Şekil A-2: (Üstte) Dört amino asit. Amino asitlerin sadece yan zincirleri farklıdır. (Altta) Dört amino asit kimyasal bağlarla bağlanmıştır. Proteinler çok sayıda aminoasidin kimyasal bağ yapmasıyla oluşan uzun zincirlerdir.

Amino asitler birkaç kategoride toplanabilir. İlk grup hidrokarbon yan zinciri içerir (yan zincirler sadece karbon ve hidrojenden oluşur). Bu yan zincirler yağlıdır ve – benzin gibi – su molekülleriyle temas etmekten kaçınırlar. İkinci grup elektrik yüklü amino asitlerdir. Bu grubun üç üyesi pozitif, iki üyesi ise negatif yüklüdür. Elektrik yüklü yan zincirler suyla teması tercih ederler. Başka bir grup ise polar

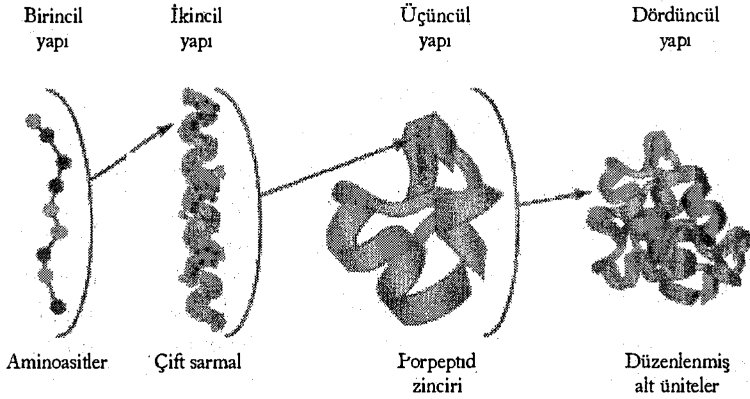
amino asitlerdir. Polar moleküller, tamamen elektrik yüklü olmasalar da bazı atomları kısmen yüklü olabilir. Kimyasal bağda bir atom elektronu diğerine göre daha kuvvetli çektiği zaman elektron kendisine daha yaklaştığında bu durum gerçekleşir. Elektronda aslan payını alan atom, biraz daha negatif yüklü olurken, diğeri de kısmen pozitif yüklü olmaktadır. Pozitif ve negatif yüklü yan zincirler arasında ve kısmen pozitif yüklü atomlarla kısmen negatif yüklü atomlar arasındaki etkileşim, protein yapısında oldukça önemli olabilir.

Proteinlerin sentezlenmesi esnasında iki amino asit, bir aminoasidin amino grubu ile, diğerinin karboksil asit grubunun peptid bağı adı verilen yeni bir grup oluşturacak şekilde tepkime vermesiyle kimyasal olarak birleşir (Şekil A-2). Yeni molekülün bir ucunda hâlâ serbest bir amino grubu ile diğer ucunda serbest bir karboksil vardır. Bu yüzden başka bir amino asit, kendi amino grubuna katarak yeni bir peptid bağı oluşturabilir. Bu süreç yüzlerce ya da binlerce amino asit "atığı" (iki aminoasidi birleştiren kimyasal tepkimeden geriye kalan parça) içeren bir makro molekül oluşuncaya kadar belirsiz bir sayıda tekrar edebilir. Böyle makro moleküller polipeptid ya da protein olarak bilinirler.

Tipik bir protein yaklaşık elli ila üç bin arasında amino asit parçacığı içerir. Bir proteinin amino asit sırası *birincil yapı* olarak adlandırılır. Tamamlanmış proteinin bir ucunda hâlâ serbest bir amino grubu vardır ve N-terminal ucu adı verilir. Diğer uçtaki serbest karboksil grubundan dolayı C-terminal ucu olarak adlandırılmıştır. Bir proteinin amino asit sırası geleneksel olarak N-terminal ucundan C-terminal ucuna doğru yazılır. N'den C terminale kadar bir hat üzerinde birleşmiş protein atomlarına omurga denir. Omurga, yan zincirler hariç bütün atomları içermektedir.

Yeni yapılmış bir protein esnek bir zincir gibi etrafta dolaşmaz. Neredeyse bütün biyolojik proteinler, dikkate değer bir proses ile oldukça farklı ve hassas bir yapı oluşturacak şekilde katlanırlar (Şekil A-3). Bu yapılar farklı proteinler için çok farklılık gösterebilir. Bu, pozitif yüklü bir yan zincirin negatif yüklü bir yan zinciri çekerek, iki hidrofobik zincirin suyu dışarı atacak şekilde birbirine tutunması, büyük yan zincirlerin küçük alanlardan çıkarılması gibi etkileşimlerle otomatik olarak gerçekleşir. Genellikle bir saniyeden çok daha az bir

süre ile bir dakika arasında değişen sürelerde gerçekleşen katlanma süreci sonunda, iki farklı protein İngiliz anahtarı ve testere gibi farklı ve hassas yapılar oluşturabilir. Tıpkı ev aletleri gibi, eğer şekillerinde önemli değişiklikler olursa görevlerini yerine getiremezler.



Şekil A-3: Protein yapısının dört seviyesi.

Proteinler katlanınca elinizde bükülen bir tel gibi olmazlar; katlanmanın bir düzeni vardır. Bir protein katlanmadan önce, polar omurga atomları – her bir peptid bağındaki oksijen, azot ve hidrojen atomları – su ile *hidrojen bağı* adı verilen bağı oluşturur. Bir hidrojen bağı, kısmen negatif yüklü peptid oksijen ya da azot atomunun kısmen pozitif yüklü su hidrojen atomlarıyla çok yakın ortaklık yaptığı zaman oluşur. Ancak bir protein katlandığı zaman yağlı yan zincirlerin verimli bir biçimde paketlenmesi için suyun tamamını (ya da neredeyse tamamını) dışarı atmalıdır. Bu da bir sorun teşkil eder: Polar peptid atomları katlanmış proteinde zıt yüklü ortaklar bulmak zorundadır, yoksa protein katlanmaz.

Proteinler bu sorunu iki yolla çözerler. İlki, protein segmentleri bir _ *-helix* oluşturabilirler. Bu yapıda protein omurgası spiral şekli alır. Spiral geometrisi bir peptid grubunun oksijen atomunu zincirin arkasındaki dört amino asit parçasının hidrojenine yönlendirerek, onlarla hidrojen bağı yapmasını sağlar (Şekil A-3). Sonraki parçacık sıradaki

diğer dört aminoasidin hidrojeniyle bağ yapar ve böylece devam eder. Bir -helix helezon yapısı (her zaman protein zinciri olması gerekmez) tamamlanmadan önce, genellikle beş ila yirmi beş amino asit almalıdır. Bir -helix peptid atomlarına hidrojen bağı yaparken, aynı anda bir proteinin bütün olarak katlanmasına izin verir. Peptid atomlarının düzenli hidrojen bağı yapmasını sağlayan ikinci bir yapıya da_ *-kıvrımlı tabaka* ya da kısaca_-tabaka adı verilir. Bu yapıda proteinin omurgası bir tabakadaki kıvrımlar gibi yukarı ve aşağı gider ve peptid atomları protein zincirine dik olarak bağlanmışlardır. Daha sonra zincir kendi etrafında kıvrılıp geri döner ve dönen kenarın peptid grubundaki oksijen atomları ilk kenarın peptid grubuyla hidrojen bağı yapar. _-helixlerde olduğu gibi _-tabakalar da polar omurgaların hidrojen bağı yapmasına imkân tanır.

-Helixler ve _-tabakalar proteinin *ikincil yapıları* olarak bilinir. Tipik bir proteinin amino asit parçacıklarının yaklaşık yüzde 40 ila 50'si helix ve tabakalardadır. Parçacıkların geri kalanı, ikincil yapıların parçalarının arasındaki dönüşlerde bulunur ya da düzensiz yapıları oluştururlar. Çoğu durumda helix ve tabakalar birbiri üstüne destelenerek bütün, küre şeklinde bir protein oluşturur. İkincil yapının elementlerinin destelendiği asıl yapı, proteinin üçüncül yapısı olarak adlandırılır (Şekil A-3). Helix ve tabakaları destelenmeye iten güç, pek çok proteinin yağlı doğasından kaynaklanmaktadır. Yağın sudan ayrılarak farklı bir tabaka oluşturması gibi hidrofobik yan zincirler de proteinin iç kısmında su olmayan bir bölge oluşturmak için birbirine tutunur. Ancak bazı protein yan zincirlerinin polar ya da elektrik yüklü olduğunu ve suyla temas etmek istediklerini hatırlayın. Amino asit dizisi boyunca yağlı ve polar zincirlerin şekli ve protein zincirinin hidrofobik grupları proteinin içinde, hidrofilik grupların ise dışında kalacak şekilde katlanma gereksinimi, belirli bir proteinin belirli bir yapı oluşturacak şekilde katlanmasına olanak veren bilgiy isağlamaktadır.

Proteinin katlanma şekline katkıda bulunan başka bir faktör daha vardır. Katlanmış bütün proteinlerde polar yan zincirlerin bazıları kaçınılmaz olarak içeride kalır. Eğer gömülü polar atomlar, hidrojen bağı yapacak bir ortak bulamazlarsa protein stabilizesini kaybeder.

Proteinlerin çoğunda gömülü yan zincirlerin yüzde doksanı ellerinden geldiğince diğer yan zincir ya da protein omurgasıyla hidrojen bağı yaparlar. Tipik bir proteinin katlanması – hidrofilik ve hidrofobik grupları barındırma ve hidrojen bağları şebekesi oluşturma gereksinimi ile – üç boyutlu bir bulmacaya benzetilebilir.

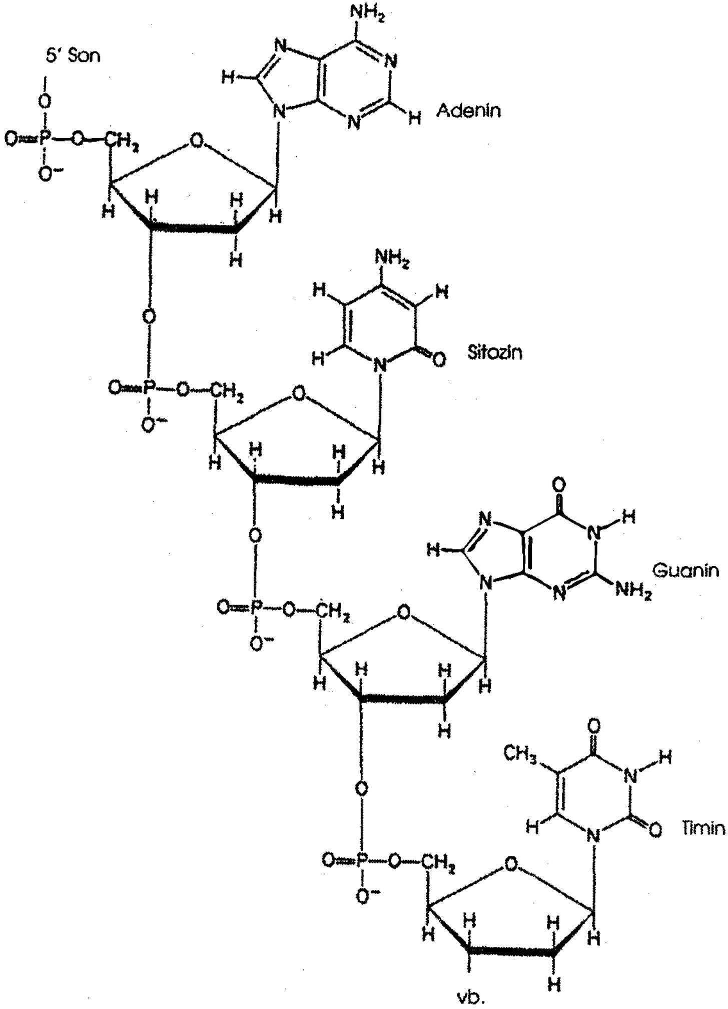
Genellikle, birkaç farklı polipeptid tek bir varlık gibi işlev gören çok özel bir yolla biraraya gelir. Böyle durumlarda tek bir protein olarak birleşen polipeptidleri "alt birimler" olarak adlandırmak bir gelenek olmuştur. Örneğin oksijen taşıyan protein hemoglobin dört polipeptidden oluşmuştur ve birleşik protein, kendisini oluşturan polipeptidlerde olmayan oksijen bağlama özelliğine sahiptir. Böylece işlevsel biyolojik protein dört polipeptidin kompleksi olmaktadır. Ayrı polipeptidlerin bir protein oluşturan özel düzeni *dördüncül yapı* olarak adlandırılır (Şekil A-3).

NÜKLEİK ASİT YAPISI

Nükleik asitler de proteinler gibi yapı taşlarından oluşur. Bu yapı taşlarına nükleotid adı verilir. Bir nükleotidin de birkaç parçası vardır. İlk parça riboz (RNA'da) ya da deoksiriboz (DNA'da) olan karbonhidrattır. Riboz dört baza eklenmiş durumdadır: adenin (A), sitidin (C), guanin (G) ya da urasil (U). Karbonhidrat eğer deoksiriboz ise U'nun yerini benzeri bir baz olan timin (T) alır. Deoksiriboz ile A, C ve G de kullanılır. Karbonhidrat halkasına (5`-OH ya da "beş ana hidroksil") bağlı farklı bir parça da bir fosfat grubudur. Bir nükleotidin şeker-fosfat kısmı bir aminoasidin omurga kısmına ve baz da bir aminoasidin yan zincirine benzemektedir. Bir nükleotidi diğerinden ayıran yegâne özellik bazdır.

İki nükleotidin birleşmesi için birinin fosfatı ile diğerinin karbonhidrat parçasına ait 3`-OH grubunun kimyasal tepkimeye girmesi gerekmektedir (Şekil A-4). Bu durumda bir uçta serbest bir fosfat grubu ile diğer uçta serbest bir 3`-OH grubu kalacaktır. Bunlar da sonradan başka nükleotidlerle tepkimeye girebilir. Bu işlemin tekrarlanmasıyla çok uzun polinükleotidler oluşabilir. Hücre RNA'sında yaklaşık yetmiş ila elli bin nükleotid bulunur. Tek bir DNA molekülü yaklaşık birkaç bin ila bir milyar nükleotidden oluşur. Bir

polinükleotid dizisinin 5` ucundan 3` ucuna doğru yazılması gelenek halini almıştır.



Şekil A-4: Dört nükleotid içeren bir DNA parçası.

Hücre RNA'ları tekil polinükleotid zincirleri halinde bulunur. RNA'nın birkaç biyolojik sınıfı vardır. İlki mesajcı RNA'dır (mRNA). Bu sınıfın üyeleri DNA genlerinin yanlışsız kopyaları olarak üretilir ve mRNA'ların taşıdığı genetik bilgi, bir protein üretmek için protein sentezleme aygıtlarınca tercüme edilir. İkinci RNA tipi ribozomal RNA'dır (rRNA). Bu gruptaki polinükleotidler, birincil protein sentez motorunun idaresi altında ribozom üretmek için çok sayıdaki farklı proteinler ile birleşir. Üçüncü önemli RNA sınıfı transfer RNA'dır (tRNA). Bu grubun üyeleri nispeten küçüktür ve yetmiş ila doksan arası nükleotid içerir. Bu RNA'lar mRNA ile ribozomun faaliyeti sonucu üretilen ve büyümekte olan protein arasında "uyarlayıcı" vazifesi görür.

Hücre DNA'sı bir çift iplik – iç içe geçmiş, birbirine hidrojen bağıyla sıkıca tutunan polinükleotidler (meşhur çift sarmal) – olarak bulunur. Bunun sebebini anlamak için nükleotidlerin baz yapılarına bakmalıyız (Şekil A-4). Nükleotidler iki kategoriye ayrılabilir: Büyük bazları taşıyan (kaynaşmış iki halkadan oluşan) pürinler (A ve G) ve sadece tek bir halkası olan pirimidinler (C ve T). A ve T doğru yönlendirilirse birbirleriyle iki hidrojen bağı oluşturabilirler ve G de C ile üç hidrojen bağı oluşturabilir. Hücrede bir DNA ipliğinde G'nin bulunduğu her yerde bunun karşılığında diğer iplikte C bulunur. Bunun tersi de doğru olup, aynı durum A ve T için de geçerlidir. Buna göre iki iplik birbirinin tamamlayıcısı olarak adlandırılır. İki ipliğin hidrojen bağı oluşturmak üzere doğru yönlendirilmeleri için farklı doğrultularda çevrilmeleri gerekir: Biri 5` ucundan 3` ucuna doğru, diğeri ise 3` ucundan 5` ucuna doğru olmalıdır. Ökaryotların DNA'sı birbirini tamamlayan iki doğrusal iplik halinde iken pek çok bakterinin DNA'sı şaşırtıcı şekilde birbirini tamamlayan dairesel iplikler şeklindedir.

Bir hücredeki DNA miktarı kabaca organizmanın karmaşıklığına bağlıdır. Bakteriler birkaç milyon DNA nükleotidi içerir. Ökaryotlardaki DNA miktarı mantarlarda birkaç on milyon nükleotid ile bazı çiçekli bitkilerde birkaç yüz milyar arasında değişmektedir. İnsanlarda ise yaklaşık üç milyar nükleotid bulunmaktadır.

LİPİDLER VE POLİSAKKARİTLER

Diğer önemli biyomolekül sınıfları, lipidler ve polisakkaritlerdir. Polisakkaritler şeker ya da türevi moleküllerin polimerleridir ve değişik görevleri vardır. Odunsu bitki ve ağaçlarda bulunan selüloz gibi yapı maddesi ya da karaciğerde depolanan glikojen gibi enerji deposu olarak kullanılabilirler. Protein, nükleik asit ve polisakkaritlerden farklı olan lipidler, ayrık yapı taşlarından yapılan polimerler değildir,. Her bir lipid molekülü çok temel başlangıç materyallerinden sentezlenmelidir. Lipidler makro molekül değildir, ancak zar gibi büyük yapıları oluşturmak için birleştirilebilirler.

TRANSKRİPSİYON

Genetik bilgi deposu olan DNA bir polinükleotiddir. Ancak taşıdığı bilgi hücreye, polipeptidleri – proteinler – nasıl yapacağını söyler. Bilgi, bir polimer "dilinden" diğerine nasıl çevrilir? DNA'nın çift sarmal yapısının keşfinden kısa bir süre sonra fizikçi George Gamow, kimyasal olmayan bir iddia ortaya attı. Buna göre genetik bilgi kodlanmış olarak saklanıyordu ve bilginin ifadesi polinükleotidlerin şifrelerinin çözülerek mesajın protein polipeptid diline dönüştürülmesi ile gerçekleşiyordu.[193] Gamow kodun özel doğası hakkında yanılsa da sezgisi kehanet derecesindeydi.

1969'ların başında şifre kırıldı. Nobel Ödülü sahibi Marshall Nirenberg, Severo Ochoa, H. Gobind Khorana ve yardımcıları genetik kodun içinde üç komşu nükleotidin bir amino aside karşılık geldiğini gösterdiler (Şekil A-5). Dört bazın toplam altmış dört üçlü kombinasyonu olduğundan yirmi amino asidin tamamını kodlamak için yeterli permütasyon mevcuttur. Tüm olası üçlü 'kodon'lar, hücre tarafından kullanılır. Bu yüzden genetik kod fazlalığı vardır ki, bu da aynı aminoasidin farklı kodonlar ile gösterilebileceği anlamına gelmektedir.

[193] Gamow, G. (1954) "Possibble Relation Between Deoxyribonucleic Acid and Protein Structure", *Nature, 173*, 318; Gamow, G. ve Ycas, M. (1958) "The Cryptographic Approach to the Problem of Protein Sybthesis", *Symposium on Information Theory in Biology*, ed. H. P. Yockey, R. L. Platzman ve H. Quastler, Pergamon Pres, New York, s. 63-69.

Örneğin ACU, ACC, ACA ve ACG'nin tamamı treonini göstermektedir. Amino asitlerin çoğu, kendilerini belirten iki ya da daha fazla kodona sahiptir. Ancak birkaç aminoasidin sadece bir kodonu bulunmaktadır. Olası altmış dört kodonun altmış bir tanesi amino asitleri gösterir. Kalan üç tanesi ise "dur" kodonlarıdır. Kod çözme aygıtı, bu özel işaretlerden birisine rastlarsa o noktada protein üretme faaliyetini durdurur.

UUU	Phenylalanine	UCU		UAU	Tyrosine	UGU	Cysteine
UUC		UCC	Serine	UAC		UGC	
UUA		UCA		UAA	Stop	UGA	Stop
UUG		UCG		UAG		UGG	Tryptophan
CUU	Leucine	CCU	Proline	CAU	Histidine	CGU	
CUC		CCC		CAC		CGC	Arginine
CUA		CCA		CAA	Glutamine	CGA	
CUG		CCG		CAG		CGG	
AUU		ACU		AAU	Asparagine	AGU	Serine
AUC	Isoleucine	ACC	Threonine	AAC	AGC		
AUA		ACA		AAA	Lysiene	AGA	Arinine
AUG	Methionine	ACG		AAG		AGG	
GUU		GCU		GAU	Aspartic acid	GGU	
GUC	Valine	GCC	Alanine	GAC		GGC	Glycni
GUA		GCA		GAA	Glutamic acid	GGA	
GUG		GCG		GAG		GGG	

Şekil A-5: Genetik kod.

DNA'dan bilgi çıkarma işleminde çok sayıda adım vardır ve bu adımlar kavramsal olarak iki kategoriye ayrılabilir: *transkripsiyon* ve *translasyon*. Transkripsiyon kısaca bir hücrenin bir protein kodunu taşıyan DNA'sının (gen olarak adlandırılan) küçük bir parçasının RNA kopyasının yapıldığı işlemdir. Translasyonda ise RNA'daki bilgi kullanılarak bir protein üretilir.

Bir genin transkripsiyonu bir dizi kararın verilmesini gerektirir. İlk karar büyük DNA zincirinin başladığı yerde verilir. Genellikle başlangıç pozisyonu "promoter" adı verilen birkaç özel DNA dizisiyle işaretlenmiştir. Prokaryotlarda "-35 bölgesi" adı verilen bir DNA

dizisi (genellikle TCTTGACAT) bir genden otuz beş nükleotid önce bulunur. "Pribnow kutusu" adı verilen (genellikle TATAAT) başka bir dizi ise transkripsiyonu, başlama bölgesinden beş ila on çift önce bulunmaktadır. Ökaryotlarda yukarıdakilere benzer işaretlerin yanında, transkripsiyon başlangıç bölgesinden binlerce baz çifti önce bulunan ve "yükseltici" adı verilen DNA dizileri vardır. Yükselticiler genlerin transkripsiyon hızını önemli oranda etkiler.

Prokaryotlarda transkripsiyonuna başlamak için *RNA polimeraz* adı verilen bir enzim DNA ile bağ yapar. RNA polimeraz beş polipeptid zincirinden oluşur. Başlangıçta enzimin yaptığı bağ zayıftır, DNA'nın yanında dağ treninin vagonları gibi promoter bölgesini buluncaya kadar hareket eder. Bulduğu zaman adı verilen bir protein alt birimi, promoter DNA dizisini tanır. RNA polimerazın promoter dizisini bulmasının hemen ardından uzaklaşır, zira görevi sona ermiştir.'nın yokluğunda RNA polimeraz, DNA'ya çok daha sıkıca bağlanır ve artık serbest hareket edemez. Şimdi onun işi başlar. RNA polimeraz DNA'nın yaklaşık on baz çiftini "eriterek" iki polinükleotid ipliğini bu bölgede birbirinden ayırır. Bu, yapılacak RNA zincirinin DNA şablonunu hidrojen bağı yaparak okuyabilmesi için gereklidir. Burada polimeraz transkripsiyonu başladığı ilk DNA bazının tamamlayıcısı olan bir ribonükleotidin aktifleşmiş haline bağlanır. Daha sonra da ikinci DNA bazının tamamlayıcısı olan ikinci ribonükleotid ile bağ yapar.

İlk iki doğru ribonükleotid bir kere şablonla eşleşince, RNA polimeraz kimyasal olarak onlara bağlanır. Daha sonra polimeraz DNA şablonu boyunca bir pozisyon aşağı hareket eder ve DNA ipliklerini birbirlerinden ayrı tutar. Üçüncü pozisyonda kendi aktif ribonükleotidine karşılık gelen yerde eşleşir ve büyüyen zincire ekler. Bu adımlar gen boyunca, saniyede yaklaşık yirmi ila elli nükleotid olacak şekilde, çok hızlı devam eder.

Transkripsiyon bir soruna neden olur: Polimerazın DNA sarmalı boyunca ilerlemesi, DNA'nın polimerazın ilerisinde dolaşıp sıkışmasına sebep olur.[194] Bu durumda *topoisomeraz* adı verilen başka bir pro-

[194] Problem şu örnekle anlaşılabilir: Bir ayakkabı bağını diğerine birkaç kez dolayın ve birisine bağların iki ucunu sıkıca tutmasını söyleyin. Şimdi bir kalem alın ve arkadaşınızın ellerinden

tein DNA ipliklerini çözmezse transkripsiyon yavaşlar, hatta tamamen durabilir. Bu, karmaşık bir manevra ile gerçekleştirilir: Birbirine dolaşmış DNA ipliklerinden birisi kesilir, diğer iplik ile kesilen iplik ayrılır ve kesilen iplik tekrar birleştirilir.

RNA polimeraz, özel bir DNA dizisine rastladığı zaman transkripsiyonu sona erer. Prokaryotlarda bu dizi aynı uzunlukta ve AT baz çiftleri açısından zengin bir sıranın ardında altı ya da yedi GC bazı içeren bir bölge olup palindromic[195] bölge adını alır. Tümü olmasa da bazı genler polimerazın DNA'dan ayrılması için adı verilen ek bir gene gereksinim duyar.

GEN REGÜLÂSYONU

Tipik bir bakteri hücresinde binlerce, tipik bir memeli hücresinde de on binlerce gen vardır. Bir hücre ne zaman gen kopyalayacağını nasıl bilir ve binlercesi arasından özel birini nasıl seçer? "Gen regülâsyonu" sorunu önemli bir araştırma konusudur. Ayrıntıların çoğu aydınlatılmış olsa da büyük bir bölümü halen karanlıktadır. Gen regülasyonu için en basit örnek, bakteriyofaj'nın yaşam döngüsünün düzenlenmesidir. Bakteriyofajlar virüs benzeri Prokaryotlar olup protein kılıfı içinde bulunan DNA parçacıklarıdır. Bir bakteriyofajın kendisini kopyalayabilmesi için uygun bir bakteri hücresi bulup kendisini ona yapıştırıp içine DNA'larını enjekte etmesi gerekir. Fajın DNA'ları oldukça küçüktür ve sadece elli gen kodlamışlardır. Bu, kendi kopyalama makinesine sahip olması için yeterli değildir. Bu yüzden akıllı faj ev sahibinin makinesini rehin alır. Bu yüzden faj kendine tamamen yetemeyen bir parazittir.

Bazen bir hücreyi işgal eden bakteriyofaj o kadar çok kopya yapar ki ev sahibinin patlamasına neden olur. Buna *litik döngü* adı verilir. Ancak diğer durumlarda kendi DNA'sını bakteri DNA'sına yer-

---

birine yakın bir yerde iki ipin arasına sokun ve diğer ele doğru itin. Bağın kalemin önünde kalan kısmı daha sıkıca düğümlenecektir. Geride kalan kısmı ise biyokimya diliyle "eriyecektir".

195 Bir palindrom hem düz hem de tersinden okunuşu aynı olan kelime ya da cümledir. Örneğin "A man, a plan, a canal – Panama". DNA'da ise palindromun anlamı çift sarmalın iki ipliğinde de 5`-3` yönünde aynı anlama gelen bir nükleotid sırasıdır.

leştirir ve ikisinden tek bir molekül yapar. Bu durumda DNA'sı sessizce hücrenin bölünmesini bekler. Bölünme esnasında hücre DNA'sı kopyalanacağı için ona eklenmiş olan faj DNA'sı da kopyalanacaktır. Buna da *lizogenik döngü* adı verilir. Bakteri, muhtemelen aradan geçen nesiller sonunda bir problemle karşılaştığında (örneğin, yüksek dozda ultraviyole ışığı ile karşılaşmak gibi) DNA'sı litik döngüye geçer. Yalnızca bu durumda faj kendisinin binlerce kopyasını yapar, bakteriyi patlatarak yeni fajları ortama yayar.

Bakteriyofajın lisojenik döngüden litik döngüye geçmesinin nedeni nedir? Bakteriyofajın DNA'sı hücreye girdiği zaman RNA polimeraz, bir bakteriyofaj DNA'sına transkripsiyon promoteri bağlar. Oluşan ilk genlerden birisi "entegraz" adı verilen bir enzim olup DNA'sını bakteri DNA'sına kimyasal olarak bağlar. Enzim bu işi, dairesel _ DNA'sını ev sahibinin DNA'sına benzer bir sıraya sahip bir bölgeden keserek gerçekleştirir. Aynı enzim bakteri DNA'sını da bu bölgeden keser. Bu, birbirini tamamlayan iki DNA parçasının da "yapışkan" uçlara sahip olmasına neden olur. Bu uçlar hidrojen bağı yapabilecek durumdadır. Bundan sonra entegrasyon enzimi iki DNA parçasını birleştirir.

Başka bir gen kodu, "represör" adı verilen bir proteine aittir. Represör DNA'sının bir dizisine kuvvetle bağlanır. Bağlandığı bölge RNA polimerazın litik döngüyü başlatmak için bağlanması gereken yerdir. Ancak represör orada iken RNA polimeraz bağlanamaz ve bu yüzden litik döngü durur. Gerçekte represörün bağlanabileceği ve hepsi bir sırada olan üç bölge vardır. Represör ilk bölgeye ikinciden, ikinci bölgeye de üçüncüden daha kuvvetli bağlanır. Üçüncü bölge represörün kendisini kodlayan promoter gen ile örtüşür. Bu düzenleme üçüncü bölge doluncaya kadar – sentezin durduğu an – represörün sentezlenmesine imkân tanır. Eğer represör konsantrasyonu üçüncü bölgeden kopmasına neden olacak kadar düşerse, represör geni tekrar aktifleşir.

represörü bu mekanizma ile kendi üretimini düzenler. Bazı kimyasalların, ultraviyole ışığının ve başka zararlı etkenlerin varlığında ise _represörü bozan özel bir enzim geni faaliyete geçer. Represör ilk bölgeden uzaklaştırıldığında Cro adı verilen bir protein geni aktifleşir.

Cro proteini üçüncü represör bağlama bölgesine kuvvetle bağlanır ve prayu sonsuza kadar kapatarak bakteriyofajı litik döngüye sokar. _ DNA'sı kopyalamak ve protein kılıflara yerleştirmek için gerekli tüm genler artık kopyalanmıştır.

Bakteriyofaj'ın yaşam döngüsünün denetimi, gen regülasyonunun en basit örneğidir. Ökaryotlar başta olmak üzere diğer gen sistemlerinin regülasyonunda onlarca protein görev alabilir. Yine de bu sistemlerin düzenlediği genlerin büyük bölümünün, tek bir genin faaliyete geçmesi hakkında karar vermek için katkıda bulunan geri besleme kontrolü ve çoklu faktörlerle birlikte, _'ya benzediği düşünülmektedir.

TRANSLASYON

Mesajcı RNA bir kez üretildiğinde, görevi mesajı bir proteine dönüştürmek olur. Bu işlem en iyi Prokaryatlarda gözlenebilir.

Kopyalanmış mRNA, Ribozom adı verilen bir parçacığa bağlıdır. Ribozomlar elli iki farklı protein (bazıları çoklu kopya şeklinde bulunur) ve 120, 1542 ve 2904 nükleotid uzunluğunda üç RNA parçasından oluşan devasa komplekslerdir. Ribozom 30S ve 50S alt birim adi verilen iki büyük parçaya kolayca bölünebilir.[196] Ribozomun kendini biraraya getirme yeteneği inanılmazdır. Yapılan deneyler, ribozomların parçalarına ayrılıp tekrar karıştırıldıktan sonra parçaların uygun şartlar altında kendiliğinden tekrar ribozomları oluşturduğunu göstermiştir.

RNA polimerazın karşılaştığı problem Ribozom için de mevcuttur: Ribozom mRNA'da translasyonun başlayacağı yeri bulmalıdır. Prokaryotlarda bu bölge Shine-Dallagarno dizisi adı verilen ve başlangıç bölgesinden yaklaşık on nükleotid yukarıda olan bir yerle işaretlenmiştir. Başlangıç noktası ardışık ilk AUG'nin olduğu yerdir (AUG amino asit metionini kodlar). Ökaryotlarda başlangıç noktası genellikle mRNA'nın 5-ucundan itibaren ik AUG'dir.

Ribozomlar kendilerini mRNA'ya doğrudan bağlayamaz; başka faktörler de gereklidir. Prokaryotlarda başlatma faktörü denilen üç

---

196 S, Svedberg birimlerinin kısaltması olarak bulunmakta olup bir parçacığın bir sıvıda tortulaşma hızını gösterir.

protein – IF-1, IF-2 ve IF-3 – gerekmektedir. Translasyona başlamak için IF-1 ve IF-3, 30S ribozom alt birimine bağlanır. Bu kompleks daha sonra, daha önceden oluşturulmuş, metionin taşıyan ve IF-2'ye bağlı bir tRNA molekül kompleksi ile (1) ve başlama bölgesindeki mRNA molekülü ile bağ yapar. Daha sonra 50S ribozom alt birimi büyüyen komplekse bağlanır ve bu da IF-1, IF-2 ve IF-3'ün kopmasına neden olur. Ökaryotlarda translasyon, benzer adımlar ile başlar ancak başlatıcı faktörler on ya da daha fazladır.

Sonraki adımda Tu uzatma faktörü (EF-Tu) adı verilen bir proteinle birleşmiş olan ikinci bir tRNA uygun bir amino asit taşıyarak gelir ve ribozom ile bağ yapar. İki amino asit ribozoma tutunduğu zaman bir peptid bağı oluşur. O anda ilk tRNA molekülü, kendi aminoasidini kaybetmiştir ve kovalent bağlı iki amino asit parçacığı ikinci tRNA ile bağ yapmıştır. Bu noktada ilk tRNA ribozomdan ayrılır, ikinci tRNA ise daha önceden ilk tRNA'nın işgal ettiği ribozom bölgeye hareket eder ve ribozom mRNA'nın üç nükleotid aşağısına doğru dikkatle hareketlenir. Bu yer değiştirme işlemi, bazı işlevleri henüz bilinmeyen ve EF-G adı verilen başka bir protein gerektirmektedir.

Bu adımlar ribozomun bir stop kodonuna karşılık gelen üçlü bir mükleotid dizisine varmasına kadar devam eder. *Bırakma faktörü* adı verilen başka bir protein, stop kodonu ile bağ yaparak ribozomun daha ileriye hareket etmesini engeller. Bırakma faktörü ayrıca ribozomun davranışını da değiştirir. Ribozom mRNA'da serbest serbest bırakma faktörünün hareketini pasifçe beklemek yerine, hâlâ bağlı olduğu tamamlanmış polipeptid zincirini son tRNA molekülünden ayırır ve protein de çözeltide serbest kalır. Aktif olmayan ribozom daha sonra mRNA'dan ayrılır ve artık yeni bir protein sentez çevrimine başlamaya hazırdır.

Çalışan bir translasyon sistemi için bu kısa açıklamaya sığmayacak kadar çok sayıda faktör gereklidir. Bunların arasında doğru amino asidi doğru tRNA'ya yerleştiren enzimler, translasyonu "düzelten" sayısız mekanizma, aktif nükleotid GTP şeklinde bulunan kimyasal enerjinin rolü sayılabilir ve bunlar translasyonun her aşamasında görev alır. Yine de bu kısa taslak, genetik bilginin hangi işlemlerle ifade

edildiği hakkında bir fikir ve ayrıca ifadede karşılaşılan zorlukları değerlendirme şansı verebilir.

DNA KOPYALANMASI

Her hücrenin yaşamında bölünmeyi düşündüğü bir zaman vardır. Hücre bölünmesinde önemli konulardan birisi, genetik bilginin doğru biçimde kopyalanıp sonraki kuşaklara devredilmesidir. Bu görev için çok efor sarf edilir.

Arthur Kornberg 1957'de, tepkime karışımına koyduğu herhangi bir "şablon" DNA'nın gerçek bir kopyası olan yeni bir DNA molekülüne, deoksinükleotidleri polimerize edebilen bir enzim keşfetti. Bu enzime *DNA polimeraz I* (Pol I) adını verdi. Bilim dünyası buluş karşısında çok mutluydu. Ancak aradan yıllar geçtikten sonra, Pol I'in esas görevinin hücre bölünmesi sırasında DNA sentezlemek olmadığı anlaşıldı. Pol I'in esas görevi ultraviyole ışığı, kimyasal mutajen ya da ortamdaki diğer bozucu etkenlerin zarar verdiği DNA'yı tamir etmekti. Diğer iki DNA polimerazı olan Pol II ve Pol III. daha sonra keşfedildi. Pol II'nin görevi tam olarak anlaşılamadı: Bu enzimden yoksun olan hücrelerde bir problem gözlenmemişti. Pol III ise, Prokaryotlardaki DNA kopyalanması işlemindeki esas enzim olarak belirlendi.

DNA polimeraz III., aslında yaklaşık 300 ila 1100 arasında amino asit parçacığı içeren yedi alt birimden oluşan bir komplekstir. Bu alt birimlerden sadece biri nükleotidlerin kimyasal birleşmesi görevini üstlenir. Diğerleri ise kritik yan işlevler görür. Örneğin, polimerleştirici alt birim sadece on ila on beş arasında nükleotid birleştirdikten sonra, şablon DNA'dan ayrılır. Bu hücre içinde gerçekleşseydi kopyalama tamamlanıncaya kadar polimerazın binlerce kez geriye sıçraması gerekecekti ki, bu da kopyalama işlemini korkunç derecede yavaşlatacaktı. Ancak bütün bir Pol III – yedi alt biriminin tamamı birlikte olan Pol III – DNA şablonu tamamen kopyalanmadan (bir milyon baz çiftinden bile uzun olabilir) ayrılmamaktadır.

Pol III'ün polimerleştirici faaliyetinin yanında bir 3-5 nükleaz faaliyeti de vardır. Bunun anlamı polimerleşmiş DNA'ları – serbest bir 3 ucundan 5 ucuna kadar – çözerek, serbest nükleotidlere dönüştüre-

bilmesidir. Şimdi, bir polimerazın aynı zamanda DNA'yı bozmasının sebebi nedir? Pol III'ün nükleaz faaliyetinin kopyalama işleminde doğruluğu sağlamada çok önemli olduğu ortaya çıkmıştır. Büyüyen DNA zincirine yanlış bir nükleotidin eklendiğini varsayalım. Pol III'ün nükleaz özelliği onun bir adım geriye giderek yanlış nükleotidi uzaklaştırmasını sağlar. Doğru şekilde birbirine eklenmiş nükleotid çiftleri, nükleaz faaliyetine karşı koyar. Bu işlem "düzeltme" olarak adlandırılır. Düzeltme olmasaydı DNA kopyalanması sırasında binlerce kez fazla hata oluşacaktı.

DNA kopyalanması, "replikasyon başlangıcı" gibi doğru bir şekilde ifade edilen belirli bir DNA dizisi ile başlar ve ebeveyn DNA boyunca her iki yönde ilerler. Kopyalama sırasında yerine getirilmesi gereken ilk görev, transkripsiyonda olduğu gibi, iki DNA ipliğinin birbirinden ayrılmasıdır. Bu, *DnaA* proteininin görevidir. İplikler ayrıldıktan sonra *DnaB* ve *DnaC* adı verilen diğer iki protein, bu tekil ipliklere bağlanır. Açık durumdaki DNA'nın büyüyen "kabarcığı" için iki protein daha devreye girer: DNA kopyalanırken iki ipliği birbirinden ayrı tutan *tekil iplik bağlama proteini (SSB)* ve çift sarmal DNA oluşurken meydana gelen düğümleri çözen *giraz*.

Bu noktada DNA, polimeraz senteze başlayabilir. Ancak birkaç problem ortaya çıkabilir. DNA polimeraz RNA polimerazın transkripsiyona başladığı gibi iki nükleotidi birleştirerek senteze başlayamaz. DNA enzimi nükleotidleri sadece mevcut polinükleotidlerin sonuna ekleyebilir. Bu yüzden hücre açık DNA şablonu üzerinde kısa bir RNA parçası yapmak için başka bir enzim kullanır. Bir kere RNA zinciri yaklaşık on nükleotid uzunluğuna ulaşınca DNA polimeraz RNA'yı kullanarak kendi ucuna deoksinükleotidleri ekler.

Replikasyon "çatalı" açıldığı zaman ikinci bir problem ortaya çıkar. Yeni DNA'nın bir ipliğinin sentezi zorlukla ilerler. Bu, polimerazın, bütün polimerazların yaptığı gibi, şablondan 3`_5` yönünde okuyup 5`_3` yönünde oluşturduğu ipliktir. Ancak ikinci iplik nasıl sentezlenecektir? Eğer doğrudan yapılsaydı, polimeraz şablonu 5`_3` yönünde okuyup yeni ipliği 3`_5` yönünde oluşturması gerekecekti. Neden böyle olmadığı hakkında teoride bir sebep olmamasına rağmen, 3`_5` yönünde sentezleyen bir polimeraz bilinmemektedir.

Bunun yerine, DNA'nın bir parçası açıldıktan sonra çatalın yanında bir RNA primer oluşturulur ve DNA sentezi kopyalama çatalında uzaklaşarak ters yönde, 5`_3` yönünde ilerler. Ayrıca bu "geri kalan" ipliğin sentezi, replikasyon çatalının DNA'dan yeni bir parça açmasını beklemelidir. Daha sonra yeni bir RNA primer yapılmalı ve DNA sentez işlemi daha önceden sentezlenen parçaya geri dönmelidir. Sonra RNA primerler uzaklaştırılmalı, boşluklar DNA ile doldurulmalı ve DNA parçalarının uçları "birbirine ilmiklenmelidir". Bu da başka enzimler gerektirir.

Yukarıda anlatılan Prokaryot DNA replikasyonu pek çok laboratuarda yapılan araştırmalardan elde edilen bilgilerin biraraya getirilmesiyle ortaya çıkmıştır. Ökaryot DNA kopyalanması ise çok daha karmaşıktır ve doğal olarak hakkında bilinen şeyler çok azdır.

TEŞEKKÜR

Bu kitabın ortaya yazılması sırasında pek çok kişiyle yapılan görüşmelerden yararlanıldı. Teşviklerinden ve laboratuara tıkılıp kalmış bir bilim adamı olan, bana bir kitabın nasıl yayınlanacağını gösterdiklerinden dolayı Tom Bethell ve Phil Johnson'a çok teşekkür ederim. Kitabı ağzına kadar teknik bir dille dolu olmaktan kurtaran ve bana argümanı oluşturan parçaları nasıl anlaşılır bir şekilde düzenleyeceğimi gösteren editörüm Bruce Nichols'a minnettarım. Ayrıca beni geçmişte yaşanan felsefi problemlerden ellerinden geldiğince haberdar edip, argümanımı sağlamlaştırmama yardım eden Del Ratzsch ve Paul Nelson'a da teşekkürlerimi sunarım. Bölümlerdeki örnekleri bilimsel açıdan inceleyen iş arkadaşlarım Linda Lowe-Krentz ile Lynne Cssimeris'e de teşekkür etmeliyim. Bill Dembski, Steve Meyer, Walter ReMine, Peter van Inwagen, Dean Kenyon, Robin Collins, Al Plantinga, John Angus Campbell ve Jonathan Wells'e de değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim. Kitabın iyi yönleri onların yardımıyla ortaya çıktı. Kalan kusurlar ise bana aittir.

Yorulmaz desteği ve teşvikleri ile benim ofiste klavye başında geçirdiğim hafta sonlarında, çocuklarla ilgilenmek gibi mutlu ama yorucu bir görevi tek başına üstlenen eşim Celeste'e herkesin önünde teşekkür etme fırsatı bulduğum için mutluyum. Gidilmemiş oyun bah-

çeleri ve oynanmamış frizbi oyunları için Grace, Ben, Clare, Leo, Rose, Vincent, Dominick, Helen ve Gerard'dan özür diliyorum. Ama artık böyle olmayacak.